



ESPAÑA

451977

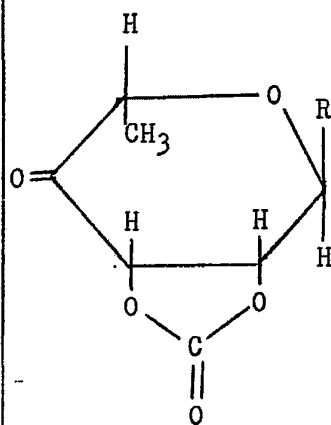
ES	11 NÚMERO	10	A 1
	21		
	22 FECHA DE PRESENTACION		
			30.9.76

P.- 63.808

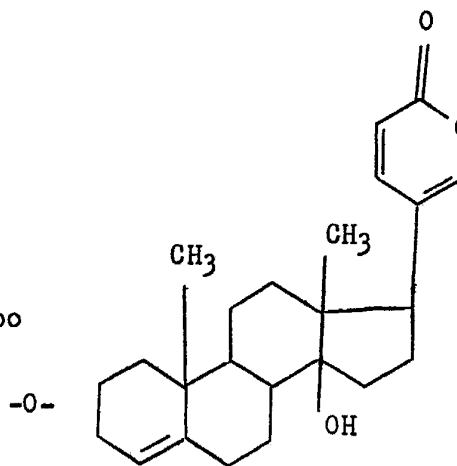
**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:		
51 NÚMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 24 37 693.0	5.8.74	Rep.Fed.Al.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07J;A61K	440.004
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PROSCILARIDINA"		
71 SOLICITANTE (S)		
C.H. BOEHRINGER SOHN		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Walter Lösel, Dr. Werner Traunecker y Dr. Wolfgang Hoefke		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

El presente invento concierne a nuevos compuestos de la fórmula general I

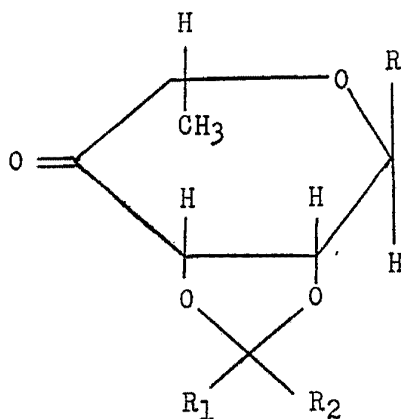


en donde R significa el grupo



Preparación de un compuesto de la fórmula I: por saponificación de compuestos de la fórmula II, en donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen un significado diferente de oxígeno, en presencia de catalizadores ácidos de manera en sí conocida.

Los compuestos de partida de la fórmula I b



I b

1 en la que R tiene el significado antes citado y  $R_1$  y  $R_2$   
significan grupos alcoxi inferior, pueden prepararse por  
oxidación de compuestos de la fórmula general II según  
el procedimiento descrito en la solicitud de patente es-  
5 pañola N.º 440.004.

Para la oxidación de los compuestos descritos  
por la fórmula II se han acreditado especialmente los si-  
guientes métodos en sí conocidos a causa de la simplici-  
dad de la realización y de la reacción que transcurre rá-  
pidamente y con muy elevados rendimientos:

10 Oxidación con dimetilsulfóxido en presencia de  
diciclohexilcarbodiimida y cloruro de piridinio. La reac-  
ción se lleva a cabo convenientemente a la temperatura am-  
biente, eventualmente en presencia de un disolvente orgá-  
nico inerte anhidro. Son apropiados especialmente hidro-  
15 carburos aromáticos tales como benceno o también acetato  
de etilo, ya que en estos medios es insoluble la diciclo-  
hexilurea formada, y precipita. La oxidación de dimetil-  
sulfóxido se puede realizar también en presencia del com-  
20 plejo de piridina y trióxido de azufre así como de trie-  
tilamina.

Los compuestos de partida de la fórmula II pue-  
den ser preparados a partir de proscilaridina A mediante  
reacción catalizada por ácidos con ortoésteres tetraalco-  
25 hílicos de ácido carbónico o con ortoésteres trialcohíli-  
cos de ácido fórmico o por reacción con un derivado activo  
de ácido carbónico tal como, por ejemplo, 1,1'-carbonildi-  
imidazol, éster bencílico de ácido imidazol-N-carboxílico,  
ésteres de ácido clorocarbónico, fosgeno o ésteres de áci-  
30 do pirocarbónico, en caso necesario con adición de un agente

1 fijador de ácidos.

Los nuevos cardioglicósidos preparados de acuerdo con el invento poseen valiosas propiedades farmacológicas. Hay que resaltar aquí especialmente los compuestos, en los cuales  $R_1$  significa el átomo de hidrógeno y  $R_2$  significa un grupo metoxi o etoxi. Manifiestan una buena actividad cardiotónica, especialmente se mejora esencialmente su grado de resorción en comparación con el cardioglicósido proscilaridina mencionado al comienzo, que constituye el fundamento de los mismos. Pueden ser empleados para el tratamiento de insuficiencias cardíacas. Como dosificación se proponen cantidades entre 0,05 y 5,0 mg, preferiblemente entre 0,125 y 2,0 mg. Además de ello, debido a su grupo oxo capaz de reaccionar junto al radical ramnosa, constituyen productos intermedios utilizables de modo múltiple.

Formas de administración farmacéuticas apropiadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, zumos, emulsiones o polvos dispersables. Tabletadas adecuadas pueden ser preparadas, por ejemplo, por mezclado de la o de las sustancias activas con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o estearato de magnesio o talco, y/o con agentes para lograr un efecto de liberación retardada, tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, o poli(acetato de vinilo).

Las tabletas pueden consistir también en varias capas.

De modo correspondiente se pueden preparar grageas por revestimiento de núcleos preparados de modo

1 análogo a las tabletas con agentes usualmente utilizados  
en revestimientos de grageas, por ejemplo coloidón o goma  
laca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar.  
Para lograr un efecto de liberación retardada o para evi-  
5 tar incompatibilidades, el núcleo puede consistir también  
en varias capas. Igualmente, también la envoltente de gra-  
geas, con el fin de lograr un efecto de liberación retardada,  
puede consistir en varias capas, utilizándose las sustan-  
cias auxiliares arriba mencionadas en el caso de las table-  
10 tas.

Zumos de las sustancias activas o combina-  
ciones de sustancias activas de acuerdo con el invento pue-  
den contener adicionalmente además un agente edulcorante,  
tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como  
15 un agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aro-  
máticas, tales como vainillina o extracto de naranja. Es-  
tos pueden contener además de ello sustancias auxiliares  
de suspensión o agentes espesantes, tales como carboxime-  
tilcelulosa sódica, agentes humectantes, por ejemplo pro-  
20 ductos de condensación de alcoholes grasos con óxido de  
etileno, o sustancias protectoras, tales como l-hidroxiben-  
zoatos.

Las cápsulas que contienen una o varias  
sustancias activas o combinaciones de sustancias activas  
25 pueden ser preparadas, por ejemplo, mezclando las sustan-  
cias activas con excipientes inertes, tales como lactosa o  
sorbita, y encapsulando en cápsulas de gelatina.

Supositorios apropiados pueden ser prepa-  
rados, por ejemplo, mezclando con agentes excipientes pre-  
30 vistos para ello, tales como grasas neutras o polietilén-

1 glicol o derivados de éste.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento, sin limitar su extensión; en los datos acerca de los valores Rf la abreviatura KG 60 F-254 significa placas terminadas para cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice 60 F-254 de la firma E. Merck, Darmstadt, y E significa agente eluyente.

Ejemplo 1.

10 3 $\beta$ -(2',3'-ciclocarbonil-4'-oxo- $\alpha$ -L-ramnosil)-14 $\beta$ -hidroxi-  
-bufa-4,20,22-trienolida.

1,9 g (3 milimoles) de 3 $\beta$ -(2',3'-dietoxi metiliden-4'-oxo- $\alpha$ -L-ramnosil)-14 $\beta$ -hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida son disueltos en 50 ml de tetrahidrofurano y agitados a la temperatura ambiente durante 1/2 - 1 horas con 1 ml de ácido clorhídrico 2 N. El final de la reacción es comprobado por cromatografía en capa delgada. La solución de reacción, una vez terminada dicha reacción, es neutralizada con trietilamina, es concentrada en vacío a un pequeño volumen y el residuo es repartido entre agua y acetato de etilo. Después del secado sobre sulfato de sodio y de la evaporación del disolvente, el residuo es purificado sobre gel de sílice (0,2 - 0,5 mm) con cloroformo-acetona-acetato de etilo en la proporción (70:15:15). Quedan 379 mg (es decir 23,5% de la teoría) de la sustancia deseada. Valor Rf : 0,44; E : cloroformo-acetona (7:3):soporte:KG 60 F 254 : valor Rf (material de partida) : 0,58 (E y soporte como arriba se mencionan).

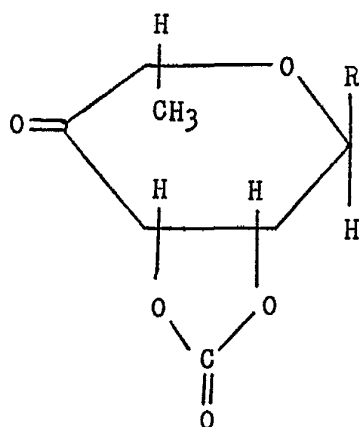
La presente solicitud, que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el 5 de Agosto

de 1974, bajo el número P 24 37 693.0, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

### REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

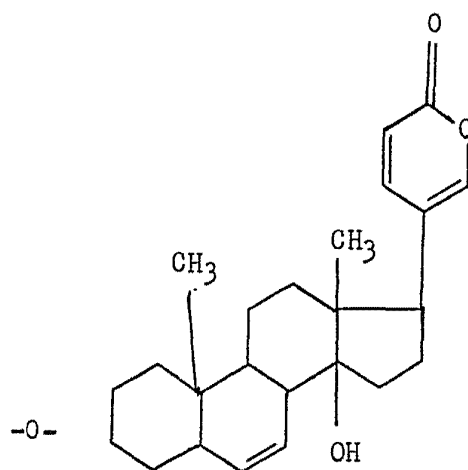
1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de proscilaridina de la fórmula general I



(I)

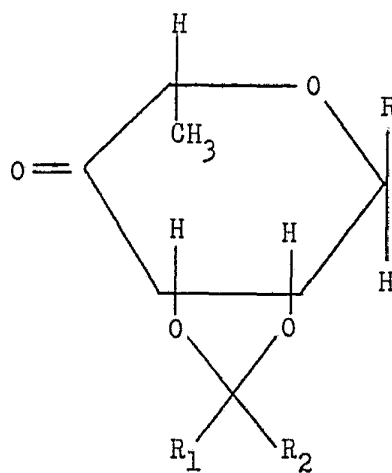
en donde R significa el grupo

*Bo* 30



10

caracterizado porque se hidrolizan de manera en sí conocida compuestos de la fórmula general I b



20

en donde R tiene el significado arriba mencionado y R<sub>1</sub> así como R<sub>2</sub> significan un grupo alcoxi inferior.

25

2<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de derivados de proscilaridina.

30

1 Tal y como se ha descrito en la Memoria que  
antecede, y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de nueve hojas escritas  
a máquina por una sola cara.

5 Madrid, 30. SET. 1976

P.A.

10 **Alberto de Elizaburu**  
Per Poder



10

15

20

25

fb.

30

